

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 57-070815

(43)Date of publication of application : 01.05.1982

(51)Int.Cl.

A61K 9/64
// A61K 37/54

(21)Application number : 55-146362

(71)Applicant : FUROINTO SANGYO KK

(22)Date of filing : 21.10.1980

(72)Inventor : MOTOYAMA SHIMESU
SATO SATORU
UMEDA SEICHI
YASUMI HIROTSUNE
SUDO EMIKO
TSUJINO TAKUICHI

(54) ABSORPTION IMPROVER

(57)Abstract:

PURPOSE: An absorption improver that is made by dispersing a solid medicine hard soluble in water in oil and filling small capsules with the dispersion or by combining every resultant capsule with digesting enzymes, thus showing high absorption by oral administration.

CONSTITUTION: A solid medicine hard soluble in water such as ethyl estradiol, riboflavin butyric ester or ubidecarenone is dispersed in oil and filled in capsules of less than 3mm diameter to give the objective absorption improver. Or the resultant capsules are combined with a group of digesting enzymes including pancreatin and others, for example, the capsules are coated with the enzyme group on the surface or a mixture of the capsules and enzyme powders is enclosed in larger capsules.

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑭ 特許出願公開

⑯ 公開特許公報 (A)

昭57—70815

⑰ Int. Cl.³

A 61 K 9/64

⑱ A 61 K 37/54

識別記号

庁内整理番号

7057—4C

7138—4C

⑲ 公開 昭和57年(1982)5月1日

発明の数 2

審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑳ 収収改善剤

㉑ 特 願 昭55—146362

㉒ 出 願 昭55(1980)10月21日

㉓ 発 明 者 本山人

東京都新宿区高田馬場2丁目13
番2号フロイント産業株式会社
内

㉔ 発 明 者 佐藤哲

新宿市高田馬場2丁目14番2号
フロイント産業株式会社内

㉕ 発 明 者 梅田誠一

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社

㉖ 発 明 者 八隅普恒

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

㉗ 発 明 者 須藤恵美子

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号フロイント産業株式会社
内

㉘ 出 願 人 フロイント産業株式会社

東京都新宿区高田馬場2丁目14
番2号

㉙ 代 理 人 弁理士 堀正雄

最終頁に続く

㉚ 要 約

㉛ 発明の詳細な説明

1. 発明の名称 収収改善剤

2. 特許請求の範囲

1 水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれを純径3mm以下のカプセルに充填してなる収収改善剤。

2 水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する餅薬粒とを各製剤単位に組み込みてなる収収改善剤。

本第1及第2発明は収収の改善された製剤に関する。更に詳しくは第1発明は水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれを純径3mm以下のカプセルに充填してなる収収の改善された製剤に関し、第2発明は水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含有する餅薬粒とを各製剤単位に組み込みてなる収収の改善された製剤に関する。

上記のアブラ類とは油脂、糖質(リポイド)、蠟、精油若しくは鉱油又はこれらの混合物を意味し全て水に不溶又は難溶の物質である。このアブラ類に属する物質には多くの植物油、若しくは植物精油の如く常温にて液状のものが多いが、蠟、硬脂(ラード)、牛脂(ヘット)の如く常温にて固体のものもある。本発明の製造方法及び消化管内における収収の面から常温において液状のものが好ましい。

前記の分散とは固形薬剤をアブラ類に分子分

液及び又は微粉状に分散せしめることを意味する。

本第1発明に適用するカプセルは小型のものであるから、実用上球形又は球形に近い形のもので使用される。前記の形状とはカプセルの形状又は長径を意味する。

又前述の消化酵素とは消化管中において食品を消化する機能を有する酵素であつて、ペプシン、トリプシン、アミラーゼ、リパーゼ等がその代表的なものである。一般に消化酵素はこれらの製造販売別に動物性酵素、植物性酵素、微生物性酵素に分類される。なかんずく「消化酵素を含む酵素剤」の代表的な薬剤は動物性酵素のパンクレアチンであり、本第2発明の好ましい酵素剤である。なお、パンクレアチンにはアミラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ等の酵素が含まれる。

前述のカプセル化とは軟カプセル、ソフトカプセル又はシームレスミニカプセル等に充填することとを意味する。その場合のカプセルの材料

はゼラチンを主体としたものの他が耐性成分物質を主体としたものを使用することも出来る。又このカプセル化はマイクロカプセル化も含まれる。

又前述の「各製剤単位に組込み」の意味はカプセルと酵素剤とを製剤単位(製剤が製剤であれば、その各製剤が製剤単位であり、製剤がカプセル剤であれば各カプセル剤が製剤単位である)中に併存させることである。但し薬剤自体と酵素剤を直接接触せしめないのが好ましい。具体的には薬剤をアブラ類に分散せしめ、これをカプセル化したものの幾重に酵素剤をコーティングしても良いし、又更にその表面をコーティングしても良い。又薬剤をアブラ類に分散せしめこれをシームレスミニカプセル化し、このミニカプセルと酵素剤の粉末をやゝ大型のカプセルに混合して充填して製造することも出来る。

本第1及び第2発明の目的は水に難溶の固形薬剤の吸収を高めた新薬を製剤を提出するにある。

本第1発明の効果は次に述べる実施例で明らかに通り、内服した場合に血中濃度曲線下面積(AUC)が大きく亦に難溶の固形薬剤のバイオアベイラビリティを著しく高める点にある。又本第2発明の効果は、本第1発明の薬剤に消化酵素を含む酵素剤を併存させることによりその効果を一層高める点にある。

従来から薬剤を油に溶解又はコロイド状に分散させると、薬剤の消化管中無又は皮フ又は粘膜からの吸収が促進されるということが知られていて、その様な薬剤が市販されている。

本発明等ではエビタノンのアブラ類に分散せしめこれをカプセル化した製剤がエビタノンの従来の製剤に比し内服後のAUCが著しくバイオアベイラビリティの優れていることを見出し、更にその場合カプセルの径径を3mm以下にすると効果が一段と高められることを確認した。この発明は最近本出願人により特許第55-118135として特許出願されている。

本発明等はその改良に研究を続けた結果、

各種の水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散したものを径径3mm以下のカプセルに充填した製剤が該薬剤をアブラ類に分散したものを通常のサイズのカプセルに充填した製剤に比し、内服後のAUCが格段に大きいことを見出し本第1発明に到達した。本発明者は更に上記第1発明の製剤を消化酵素と併存せしめることにより、本第1発明の効果が更に増進することを見出しそれを本口として本第2発明を完成した。

本第1発明の要旨は前記請求の範囲第1項に記載の通り、「水に難溶の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれを径径3mm以下のカプセルに充填してなる吸収改善製剤。」である。又本第2発明の要旨は前記請求の範囲第2項に記載の通り、「水に難溶性の固形薬剤をアブラ類に分散せしめこれをカプセル化したものと消化酵素を含む酵素剤とを各製剤単位に組み込みてなる吸収改善製剤。」である。

一般に水に難溶の薬剤は親油性がある。従つて水に難溶性の固形薬剤の粉末を粒状のアブ

脂と混合しアブラ類が凝集して固体の場合は加熱して液状とする)して攪拌し膠凝剤のアブラ類分散系を得ることが出来る。

この際にして得られる水に難溶の固形薬剤の分散系は径3mm以下のカプセルに充填した本発明の製剤のパイオアペイラビリタイが優れてたものであることは本発明者等によつて始めて見出された。この薬剤のパイオアペイラビリタイが高い理由は次の如く説明することが出来る。

アブラ類は一般に界面張力が大でこれを消化管内において乳化する際には、平均機械的に細分化することが必要である。経口投与された油は胃及び腸において、それらによる攪拌作用を受けて細分化される。然しながら、この攪拌作用は機械による攪拌に比して弱い。その結果、食用の油でもこれをやや多量そのまま経口投与すると、殆んど消化されずに糞に排泄されることがしばしばある。従つて、水に難溶の固形薬剤を分散したアブラ類を源小カプセルに充填し

た製剤を経口投与すれば、予備的にアブラ類を細分化したこととなり、病人又は老人の様に咀嚼力やパーゼの分泌が少く胃及び腸の攪拌機能が弱くてもアブラ類の乳化が順調に行われ、それに伴つて薬効剤が良く吸収されるものと考えられる。実際、本発明者は径3mm以下のカプセルにアブラ類に分散した薬効剤を特に減着をA.U.C.上昇効果を得ることを見出した。

なお、同一量の油について、その粒子の径を小さくすることによりその表面積が加速度的に増加し、消化され易くなることから上記の理論が容易に理解される。

本発明では消化酵素を含む腸液が併存するのでアブラ類の乳化が更に促進される。その結果、第1発明以上に高いパイオアペイラビリタイを示すものと考えられる。

前述の如く一般に水に難溶の固形薬剤は親水性があるので、アブラ類に界面張力の差をせられ分散させることが出来る。然し本発明1及び第2発明の効果を十分に発揮させる為には水に難溶の

固形薬剤となるべく親和性の大きなアブラ類を選んで膠凝剤の分散系をつくることが好ましい。次の第1表は数例の水に難溶の固形薬剤について該薬剤とそれぞれ特に親和性が高く該薬剤を容易に溶解するアブラ類の名称を対応させて表したものである。

第 1 表

水に難溶の固形薬剤名	アブラ類の名称
エナルエストラジオール	ゴマ油
リゾフラビン酸エステル	天然油
コピダレノン (C ₄₀ H ₈₀)	ホホバ油
カンマーオリザノール	脱脂大豆油
フルエナジンエナンテート	ゴマ油
アミノ安息香酸エステル	オリーブ油
リドカイン	植物油
エセリトール	カンシヤ油
アエニフロバノール	オリーブ油
ゲンアルナート	植物油
シクロマロール	植物油

なお、一部第1表の薬剤とダブルが水に難溶で無脂溶性を有する薬剤を例示すると次の如きものがある。

エルゴカルンフェロール (V.D₂)、コレカルフェロール (V.D₃)、プログステロン、エナンテラステステロン、プロビオン酸ステステロン、メチルステステロン、エナルエストラジオール、エーカルン (エーカルン)、トリコフェロール、バロタン、フィトナジオン (V.K₁)、リボフラビン遊離エステル、非微トリコフェロール、プロクタゾン、エフジピン、インドメタシン、ジビリダモール、ニルモオン (Liq.)、トリカプリリン (Liq.)、ニコチン酸トリコフェロール、オキシフェンブタジオン、フルエナジンエナンテート、アミノ安息香酸エステル、リドカイン、エセリトール、ニトロダリセリン、クロファイブレート (Liq.)、アエニフロバノール、リノール酸 (V.F.)、ベンジナート、ヒマシ油、クレオゾート (Liq.)、グアイマール (Liq.)、ジメチルポリシロキサ

トコトリン、ビタミンA、シタロタマロール、
マセチン、マセチン(V₂), マンデル、リボフラ
ビン、リボフラビン(V₃), リボフラビン
ナトリウム(V₄)

次に本第1及び第2発明の製造法につき概略
を説明する。水に難溶の固形発明の粉末を調え
ば其用途に依りて適宜に分散せしめる。アフラ
ミンは例えばラードの如く常温で固体の場合には
加温して液体状態の粉末を加えて適宜に
分散せしめる。次に本第1及び第2発明の製剤を製造す
る。

本第1発明のカプセルは径径3mm以下である
から丸薬問題として通常の糖カプセルやソフト
カプセルで製造するのは困難で、所謂シーム
レスミカプセルを使用するのが好ましい。この
方法で分散液をカプセルに充填するに以下述
方法による。なお第2発明の場合はカプセルのサイ
ズに依りて決定しないので通常の糖カプセルや
ソフトカプセルを使用して通常の方法により充

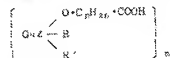
填することも出来る。又以下述べる方法を採用
することも出来る。

シームレスミカプセルに充填するには例え
ば第1図に示すオレンジ色のクロロベンタス・
マートミカプセル製造機(大阪市大淀区天神橋
7-1-10大阪急ビル株式会社ミナミア
ルトレイディング社 GLOBEX INTERNATIONAL
LIMITED 製)にかけ粉砕液としてゼラチン水溶
液を使用する。この充填の操作を第1図によつ
て説明すると、先づ上記のクロロベンタスミカ
プセル製造機に上記の分散系を加熱したゼラチン
の水溶液を注込み、鉄鋼ポンプ4とポンプ5を
シンクロナイズ(synchronize)して、分散液
を内包した球状ゼラチンカプセルを溶油中に
送す。該カプセルの殻を形成するゼラチンは
冷却されて固化する。カプセルは固着する油と
共に溶油の上を流下されこの際で油が分離され
た後カプセル受盤(6)に落ちる。なお分散液の分散
係がヘットやラードの如き固形の場合は分散液
を加温して液体として上記と同じ処置をする。

本第1及び第2発明においてカプセル化する
場合カプセルの薬材としてはゼラチン以外の高
分子物質を使用することも出来る。例えばヒド
ロキシプロピルメタセルロース、プルラン、ア
ラビアカム、ヒドロキシプロピルセルロース、
ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリ
ドン及びカゼイン、セルローズアセチン、フ
タレート、エチルセルロース、ヒドロキシプロ
ピルセルローズフタレート、オイドラジト(5)
(西田薬工社製)、MPP(田辺製薬製)、
AEA(三共製)等の薬液品のコーティング剤
が利用出来る。

上記の如く製造された本第1発明の製剤をそ
のまゝ経口投与してその効力を発揮させること
も出来るが、更に消化吸収を含有する薬液を
コーティングしその外面を糖粉コーティングし
てその効力を更に高めることが出来る。腸溶性
コーティングに使用する腸溶性物質としては一
般の腸溶性物質、即ち、合成高分子物質が挙
げられる。特に合成糖セルローズ誘導体が適し

ている。例えば、ハイドロキシプロピルメ
タセルローズフタレート(HMPF)、セルロ
ーズアセチンフタレート(CAP)及び一般式



(式中のRはC₆H₄O₂をセルローズの無水グル
コース単位骨格を示し、nは1〜5の整数、R'
は同じでも異なるてもよくエーテル基、エス
テル基又はOH基を示す)で表わされるカルボ
キシルセルローズ誘導体である。

上記のエーテル基とは、メトキシ基、エトキ
シ基、プロポキシ基、ヒドロプロポキシ基等
の如くグルコース単位骨格とエーテル結合する
基を意味する。又エーテル基とはカルミルキ
シ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基等
の如くグルコース単位骨格とエステル結合する
基を意味する。従つて上記の一般式で表わされ
るカルボキシルセルローズ誘導体には、
カルボキシエチルセルローズアセチン、カル

ポリエンシタルヒドロキシポリビセルローズアセケート、カルボキシシタルエタルセルローズ、カルボキシシタルエタルセルローズ、カルボキシアロギルシタルセルローズ等が含まれる。

この非陽溶性物質としては、オイドラジント (Eidradint) 又は、 α -メチルアクリレート・メタアクリル酸共重合体 (MMA-05) 等のビニル類で重合した炭酸カルボキシ基を有する多炭素性高分子物質が用いられる。

本第2発明の製剤を製造するには、例えば上記第1発明と同様に水に難溶の固形薬剤をアフラ類に分散した分散系をカプセル化したカプセルの表面に消化酵素を含む酵素群をコーティングするか又は該カプセルを消化酵素を含む薄液層と共に他のカプセルに充填して製剤する。上記の消化酵素を含む酵素群は前述の過リパンクシタンが好適である。

本第1及び第2発明に使用するアフラ類については既に述べたが、更に具体的に例示すると次の通りである。

実施例1

$C_{10}H_{16}$ (ニビダカレンン) 希液10gを精製し、油150gと α -カルボン100gの混合液に溶解した。別にセラチン100g、アラビウム35gを精製水に加熱しながら徐々に溶解しセラチン溶液を調製した。以上2種類の液を第1調液に水ナグロベックス・マートIIカプセル被覆機に仕込み同様にしつつ粒径1mmの球状シームレスミニカプセルを得た。このカプセル中の $C_{10}H_{16}$ の含量は5重量%であった。

前記の α -カルボンはシクタイ科の植物より抽出されるスペアミント油及びペパーミント油中に存在し、又セリ科の植物より抽出されるネヤラウス油中には脂溶性の α -カルボンが存在する。化学式は $C_{15}H_{26}O$ で液黄色又は無色の液体で、スペアミント油の加臭匂いを有す。比重が0.950(25℃)/25℃/25℃。沸点が230℃、引火点95℃、アルコール、エーテル、クロロホルムに溶解。水に不溶であり、前述のアフラ類の一種である。カルボンはニビキノ

植物油脂としてはゴマ油、菜種油、桐油、大豆油、シバヤ油、オリーブ油、ヤシ油、パーム油、植物精油としては、ネヤラウス油、ライシ油、ジンナモン油、スペアミント油、ペパーミント油、シソ油、ニョカリ油、動物油脂としては魚油、牛脂、羊脂、猪膏(リポイド)としては中性脂肪、リン脂質、糖脂質、ロウ、ステロイド、カロチノイド、テルペン類、蠟油としては炭酸パラフィン等である。

次に実施例2にその実施態様について試験結果等を説明し本第1及び第2発明とその効果を具体的に説明する。

に対して大きな溶解度を有す。

実施例2

炭酸リボアラビン50gを精製オリーブ油300gに溶解した。別に実施例1に使用したものと同じセラチン水溶液を用意し、この液を40℃に保ちつつ上記のオリーブ油の液と共に第1調液に水ナグロベックス・マートIIカプセル被覆機に仕込み同様にしつつ粒径1mmの球状シームレスミニカプセルを得た。このカプセル中の炭酸リボアラビンの含量は12.5重量%であった。

実施例3

アミノ安息香酸エチル10gを精製オリーブ油120gに溶解した。この液を35℃に加熱し、別に実施例1に使用したものと同じセラチン水溶液を用意し上記液と共に第1調液に水ナグロベックス・マートIIカプセル被覆機に仕込み、粒径1mmの球状シームレスミニカプセルを得た。このカプセル中のアミノ安息香酸エチルの含量は5.0重量%であった。

実施例4

ハルミタン酸クロラムフェニコール200gを精製メグリオール812と西達ダイナミットノール社製)50gと精製ゴマ油40gの混合液に加温して溶解した。この溶解液と実例1に使用したものと同じセラチン水懸液を約40gに俵ちつつ、第1液に示すグローベックス・マークII被覆機にかけ、径1.5mmの球状シムレスミニカプセルを製造した。この製剤にはハルミタン酸クロラムフェニコールが70重量割合されていた。

実施例5

実例4で製造したハルミタン酸クロラムフェニコールを含んだ球状ミニカプセルに、別に適心流動性コーティング造粒装置(フロイント産業株式会社)を用いて、約1.5mmの粒径に造粒したバンクレアタン球形微粒を混合し、この混合物を純カプセル(セラチン製カプセル)に300mgづつ充填した。このカプセルは1カプセル当りハルミタン酸クロラムフェニコール

125mg含まれていた。

上記の実例4及び実施例5の効力を測定する為に、これら2種の製剤及び对照に市販のハルミタン酸クロラムフェニコール製剤(ハルミタン酸クロラムフェニコール粉剤)を通常のメグセルに充填した製剤(A、B及びCを用いて次の試験試験を行った。即、成人健康男子10人に250mg/400gを投与し、投与後の血中濃度を経時的に測定した。結果を第2図に示した。このグラフより、本発明の製剤が市販の品に比しAUCが大きくバイオアベイラビリティの高いことがよく理解される。又本例2発明の製剤が本例1発明のものより一層バイオアベイラビリティの良好な事が分かる。

実施例6

実施例1で製造したCQ₁を含んだ径1.5mmの球状シムレスミニカプセルを球(芯物質)として適心流動性コーティング造粒装置(フロイント産業株式会社)を用いてバンクレアタンを仕込量に対して30重量割合に被覆した後、

更にその上に陽離性コーティングを行なった。この際の陽離性コーティング液の処方ハカルボキシメチルセルロース(CMBC)8部、トリアセチン0.8部、塩化メチレン45.2部、エタノール4.8部(部は重量部を意味する。以下の記載にかいても同様。)で仕込量に対してCMBCを約20重量部とした。得られた製剤は片方試験法の崩壊性製剤に適合し、かつ経時的変化の少ないものであった。この製剤のCQ₁の含量は25重量部であった。

実施例7

実施例1で製造したCQ₂を含んだ球状カプセルに、別に適心流動性コーティング造粒装置(フロイント産業株式会社)を用いて約1mmの粒径に造粒したバンクレアタン球形微粒を混合し、純カプセルに250mg充填した。この製剤1カプセル中にはCQ₂が約5mg含まれていた。

比較例1

CQ₂(ユビダカレン)粉末10gを精製大豆油150gとエーカルボン100gの混合

液に溶解した。別にセラチン4.5部、グリセリン5部、精製水50部を加温しながら溶解した(処方1)。更にメチルアクリレート・メタアクリル酸共重合体(MPM-QS)8部を30重量割合でナトリウム水溶液9.2部に溶解させたものを調製した(処方2)。

上記処方1と処方2の液を95対5の割合(重量比)で混合したものをカプセル用基剤として平板法に従って約0.6mmのセラチンシートを製造した。このシートの両面の中に先に調製したCQ₂の溶液250gを注ぎ入れ、この上に別のセラチンシートをのせかくをかけ、圧搾機にかけて径約3mmの純カプセルを製造した。この1カプセル中にはCQ₂が約10mg含まれていた。

実施例8

CQ₂粉末10gとエーカルボン100g、精製大豆油150gの混合液に溶解した。この溶液と実施例1に使用したものと同じセラチン水溶液を約40gに俵ちつつ、第1液に示す、

第 2 表

液剤投与後の経過時間 (hr)

に対する CaQ_{10} の血中濃度

(ng/ml)

経過時間	0	2	4	6	8	12	24
実施例 1	1564	1982	3899	3521	2912	2625	1918
実施例 6	20811	2541	4695	4502	4201	3017	3042
実施例 7	6971	2862	4561	4250	4111	3853	2984
比較例 1	1955	1592	2202	3051	2176	1502	1631
実施例 8	1869	1804	3551	2401	2633	2499	1657
対 照 1	3305	2494	3471	4335	4419	4475	3291
対 照 2	2998	1126	2156	2099	1881	1750	1800

第 3 図の血中濃度曲線から明らかな通り、本発明の実施例が対照より AUC (血中濃度曲線下面積) が大きくなることが認められる。また、後述する第 3 表の AUC で、投与の異なる実施例 1 (粒径 1 μ m) と比較例 1 (粒径約 8 μ m) とに約 1.5 倍の差が認められた。また、実施例 8 (粒径 2.8 μ m) と比較例 1 においても約 1.4 倍の差が

ドロベタクス・マーク III カプセル 製造機にかけ、粒径 2.8 μ m の球状シームレスミニカプセルを製造した。この製剤には CaQ_{10} が 5 重量%含まれていた。

以上の実施例 6 ~ 8 及び比較例 1 の薬剤の効力を決定するために、これらの薬剤を使用してビタミナ C- CaQ_{10} として 1 日 2 回 500 mg/日 で 8 日間連続経口投与し、液剤投与後の血中濃度を経時的に測定した。対照には対照 1 として CaQ_{10} 原液を用いた。又対照 2 として特開第 52-136911 の実施例 5 に記載された方法に従い、 CaQ_{10} 3 g とヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 3 g をエタノール 30 ml に溶解し、これを乳糖 9.4 g に吸着させ、次いで 20 μ m のスクリーンで造粒し 3.0 g で 3 時間乾燥したものを使用した。結果を次の第 2 表及び第 3 表に示した。

認められた。実施例 1 と実施例 8 との間には AUC に有意差は認められなかった。

実施例 1、比較例 1 及び実施例 8 間は同一造粒を用いた。異なる粒径の製剤についての CaQ_{10} の吸収試験である。従つてこれらの間の有意な差はカプセルの粒径及び同一作機にかける表面積の差が吸収の良否に關与したものと考えられる。

従来よりドロベタクス・マーク III の製法である平造法やロータリー法では、顆の出来る実用範囲より、通常 7 ~ 8 μ m 位の粒径のものが多く、従つて製法も殆どがこの大きさのものであつた。実施例に記載した通り、落下法であるシームレスカプセル法や近年発達したマイクロカプセル法を利用する事により粒径 3 μ m 以下のカプセルも容易につくることが出来る。

次に、実施例 1 に対し実施例 6 及び実施例 7 はその血中濃度曲線から明らかな様に有意の差が認められる。また次の第 3 表に示される AUC から実施例 1 と実施例 8 では約 1.4 倍の

差が認められる。この差は腸吸収の増加の有無によりもたらされるものであり、これは腸吸収が腸管内において CaQ_{10} の吸収を促進する作用がある結果と考えられる。

第 3 表

血中濃度曲線下面積 (AUC)

実施例 1	122.2
実施例 6	173.4
実施例 7	171.7
比較例 1	82.8
実施例 8	113.2
対 照 1	19.8
対 照 2	49.8

4 例の簡単な説明

(1) 図はドロベタクス・マーク III カプセル 製造機を使用しシームレスミニカプセルを製造する説明図である。

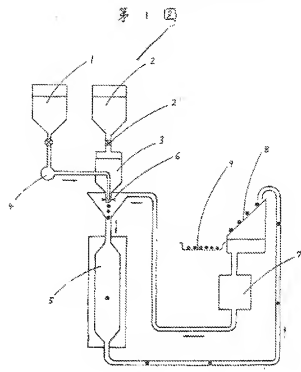
1 … 充填部 (液体)。

2 … セラチン溶液、2' … 自動調節弁。

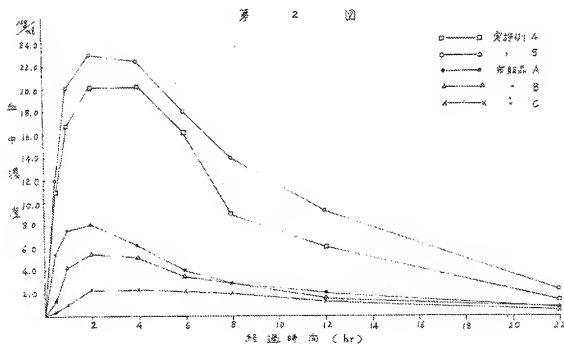
- 3...ゼラチン溶液、 4...試験ポンプ、
 5...冷媒浴、 6...切弁
 7...冷却装置、伊通器及びポンプ、
 8...管、 9...カプセル受器

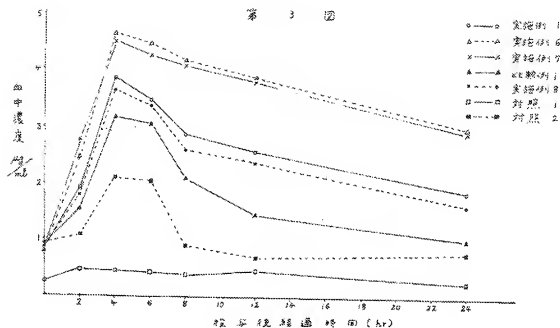
第2図は実例4及び5を男子に投与後のクロラムフェニコールバルミナートの血中濃度経過を示すグラフである。

第3図は実例1、6、7、8、比較例1及び例1、2をビーグル犬に投与した後のC₁₄H₁₀O₂血中濃度の経過を示すグラフである。



代理人 井原士 肇 正 様





第 1 頁の続き

②発明者 辻野拓一

東京都新宿区高田馬場 2 丁目 14
番 2 号 フロント産業株式会社
内

手続補正書 (自覚)

昭和 36 年 1 月 15 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和 35 年特許願第 196362 号

2. 発明の名称

尿酸改善剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都新宿区高田馬場 2 丁目 14 番 2 号
フロント産業株式会社

4. 代理人 〒164

東京都中央区 5 丁目 11

(7353) 井越七 器正 監

電話 03-381-0496

5. 補正の概要

明細書の「発明の詳細な説明」

6. 補正の内容

- (1) 明細書第16頁9行目の「等である。」を
「等であり、スクアレン及びスクアランも使用
される」と補正する。
- (2) 同明細書第17行目の「250g」を
「250mg」と補正する。

手続補正書（自発）

昭和56年4月20日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和55年 特許願 第146362号

2. 発明の名称

吸収改質剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都港区高田馬場2-14-2

フロイント産業株式会社

4. 代理人

東京都港区中央3-9-11

(7333) 外雄士 堀 正 隆

電話 03-3411-0474

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」

6. 補正の内容

- (1) 明細書第5頁3行目の
「(A)が大きく水に溶解の…」を
「(A)が大きく更にリンパ管によく吸収さ
れ次に溶解の…」と補正する。
- (2) 明細書第5頁4行目の
「新しく病める点にある。」を
「新しく病める点にある。なお、リンパ管への
吸収は消化管からリンパ管に移行して行われる
と考えられている。薬剤がリンパ管に移行する
と血中に移行したものと異なり、門脈を経由して
肝臓に送られることがないので肝臓での代謝を
受けることがなく有利である」と補正する。
- (3) 明細書第8頁3行目の
「…薬剤が良く吸収される…」を
「…薬剤が消化管から血中並びにリンパ管
に良く吸収される…」と補正する。